

薬物療法の適正化におけるLimited Sampling Strategyの有用性に関する研究

著者	新岡 丈典
号	42
学位授与番号	4
URL	http://hdl.handle.net/10097/46066

氏 名（本籍）
にい 新 おか 岡 たけ 丈 のり 典

学 位 の 種 類
博 士（医療薬学）

学 位 記 番 号
薬（医療薬学）第 4 号

学位授与年月日
平 成 20 年 9 月 5 日

学位授与の要件
学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴
平 成 5 年 3 月 19 日
東北薬科大学薬学部卒業

学 位 論 文 題 目

薬物療法の適正化における Limited Sampling Strategy の有用性に関する研究

論文審査委員
(主 査) 教 授 眞 野 成 康
教 授 大 江 知 行
講 師 星 友 典

論文内容要旨

医薬品の薬効および副作用には個人差がある。したがって、患者に適切な薬物治療を提供するため、こうした個人差を考慮して投与設計するテーラーメイド医療の実現が望まれている。個人差の主要因として患者の生活環境やそれに基づく体質の違いのほか、薬物代謝酵素や輸送タンパク質などの薬物動態関連分子の遺伝子変異があげられ、特に薬物代謝の主役であるチトクローム P450 (CYP) には多数の遺伝子多型の存在が知られている。胃酸関連疾患の治療に広く用いられているプロトンポンプ阻害薬(PPI)の主代謝経路は、CYP2C19 による水酸化である。CYP2C19 の遺伝子情報の翻訳に影響を及ぼす一塩基変異多型 (SNP) として、野生型遺伝子 (*1) と 2 種類の突然変異対立遺伝子、すなわち、エクソン 5 の CYP2C19*2 およびエクソン 4 の CYP2C19*3 における変異が主なものとして知られている。これらの SNP に基づいて、CYP2C19 遺伝子型は、*1/*1 (homozygous extensive metabolizer : hom-EM) および *1/*2, *1/*3 (heterozygous extensive metabolizer : het-EM) と、*2/*2, *2/*3, *3/*3 (poor metabolizer : PM) に分類される。日本人を含む東洋人においては、PM の割合が高く、それゆえ PPI の薬効と遺伝子型との関わりについても関心が高い。

CYP2C19 遺伝子型診断は、PPI の血中濃度予測に有用とされており、それに基づく薬物動態予測を考慮した薬物治療の個別化も試みられている。しかしながら、先にも述べたように遺伝子解析情報のみで薬理効果や副作用に係わるすべての個人差を説明できるわけではない。今日用いられている 3 種の PPI、すなわち、オメプラゾール (OPZ)、ランソプラゾール (LPZ) およびラベプラゾール (RPZ) は、それぞれの物理的・化学的性質が異なることから、それらの生体内挙動は CYP2C19 のみに依存しない。したがって、様々な薬物動態関連分子との相互作用や薬物自身の物性、その他の生体内環境の影響の結果を反映した薬物動態-薬力学 (PK-PD) 解析情報がきわめて重要となり、通常これが適切な投与設計を行ううえで最も信頼できるデータとなる。しかしながら、PK の評価の指標として薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) を算出するためには、多数のポイントの血中薬物濃度を知ることが必要であり、そのままでは臨床現場における薬物療法に適用することは極めて難しい。以上のような観点から、本研究では薬物療法の適正化を目的とし、簡便かつ迅速に AUC を予測可能なリミテッドサンプリングストラテジー (LSS) につき検討するとともに、その有用性を検証することとした。

まず、3 種の PPI のうち CYP2C19 による代謝の寄与が最も大きい OPZ を用い、OPZ およびその代謝物である 5-ヒドロキシ体 (5-OHOPZ) との血中濃度比 ($C_{OPZ}/C_{5-OHOPZ}$)、すなわちハイドロキシレーションインデックス (HI) を指標として、健常成人における CYP2C19 の遺伝子型と表現型との関係を精査した。すなわち、健常成人 99 名 (hom-EM : 33 名, het-EM : 48 名および PM : 18 名) に OPZ を経口投与し、投与後 4 時間の HI と CYP2C19 遺伝子型との関係を解析した。その結果、HI は 0.07 から 68.0 と 900 倍以上の範囲に広がって個人差が認められたものの、EM と PM の間に明かな境界が存在し、PM の場合は胃酸分泌抑制作用が強くなることが予測可能であった。一方、HI の値は EM 内で特に差が大きく、EM における HI の個体差を、遺伝子型解析の結果のみでは予測できないことが示唆された。

次に、加齢の影響につき検討を加えることとした。OPZ を健常成人 20 名 (28.6 ± 7.0 歳, hom-EM が 6 名, het-EM が 8 名, PM が 6 名) および健常高齢者 28 名 (77.6 ± 5.4 歳, hom-EM が 8 名, het-EM が 12 名, PM が 8 名) に静脈内投与したところ、健常高齢者の $AUC_{OPZ}/AUC_{S-OHOPZ}$ は、健常成人のそれと比較してばらつきが大きく、またその値も高くなる傾向があった。しかも、健常高齢者の EM における $AUC_{OPZ}/AUC_{S-OHOPZ}$ は、健常成人の PM におけるそれと同程度になることもあったが、このことは加齢に伴う別の因子が影響していることを示しており、これにより CYP2C19 の活性のみで薬理効果を説明することが難しいことが明らかとなった。

引きつづき、併用薬物の影響を精査することとした。OPZ を投与した健常成人 18 名 (hom-EM が 6 名, het-EM が 6 名, PM が 6 名)、LPZ を投与した健常成人 18 名 (hom-EM が 6 名, het-EM が 6 名, PM が 6 名) および RPZ を投与した健常成人 21 名 (hom-EM が 7 名, het-EM が 8 名, PM が 6 名) につき、薬物相互作用の影響について検討した。その結果、CYP2C19 阻害作用を有するフルボキサミンを併用すると、EM における OPZ の AUC が顕著に増大し、各 PPI の AUC は CYP2C19 遺伝子型間で差が認められなくなった。また、CYP3A 阻害薬であるクラリスロマイシン併用時は、LPZ 投与群において EM、PM ともに AUC が増大し、特に PM への影響が大きいことが判明した。一方、化学的要因による構造変換の寄与の大きい RPZ の場合は、クラリスロマイシンの併用による AUC の変動はそれほど小さくなく、CYP3A 代謝の薬物動態に対する寄与は小さいことが明らかとなった。これらの結果は、PPI の AUC が CYP2C19 遺伝子型以外の因子にも影響されることを示している。臨床現場ではこうしたケースは日常的であり、CYP2C19 遺伝子型の解析のみならず、PPI の血中濃度を実測し、個々のケースを解析することがきわめて重要であることが明らかとなった。

AUC は、薬物の総曝露量の特徴づける最も信頼度の高い PK パラメータである。しかしながら、AUC の算出には多くのポイントにおける血中薬物濃度データが必要となるため、採血による患者の負担が大きく、費用面でも不利となる。こうした課題を解決するため、次に、各 PPI の AUC を予測するための LSS の確立を試みた。LSS は、AUC を目的変数とし、血中濃度を説明変数として多変量解析を行い、得られた至適採血時間における血中濃度を用いて、重回帰式から AUC を予測する治療薬物モニタリング (TDM) 法である。そこでまず、先に得られた OPZ、LPZ および RPZ 経口投与時の健常成人の血中薬物濃度データを基に、LSS による各 PPI の AUC 予測法について検討した。その結果、予測精度が十分高く ($r^2 > 0.8$)、かつ可能な限り採血ポイント数を少なくした場合、OPZ および LPZ では C_{6h} を用いる AUC 予測式が適しており、RPZ では C_{3h} と C_{6h} の 2 ポイントのデータを組み込んだ AUC 予測式が適していることが明らかとなった。しかしながら、いずれも投与後 6 時間の血中濃度を必要としたため、外来患者を対象と考えた場合に適用は難しい。PPI はラセミ体として投与されるが、エナンチオマー間で CYP2C19 による代謝速度が異なることが知られている。したがって、個々のエナンチオマーの血中濃度をもとにした LSS により、より迅速で簡便な AUC 予測が可能となるものと考え、次に、LPZ の各エナンチオマーの血中濃度をもとにした AUC 予測法につき検討することとした。(R) - および (S) -LPZ の血中動態を LSS に反映させたところ、予測式内に LPZ 投与後 3 時間における両エナンチオマーの血中

濃度、および CYP2C19 遺伝子型の情報を組み込むことにより、ラセミ体の AUC を迅速に予測できることが判明した。

引きつづき、AUC 予測法の臨床応用を試みた。まず、生体肝移植患者の CYP2C19 活性評価に対して、本法の応用を試みた。今回対象となった生体肝移植におけるレシピエントの CYP2C19 遺伝子型は PM であり、ドナーの CYP2C19 遺伝子型は *hom-EM* であった。OPZ は 1 日 1 回 20 mg を投与し、術後 8 日目までは静脈内に、その後は経口にて投与した。OPZ 投与 4 時間後の血中濃度を測定したところ、術前の HI は 27.4 と、通常の PM の値の範囲内であったが、移植直後は 2.2 まで低下し、その後 EM の範囲内で推移した。このことから、生体肝移植のレシピエントの CYP2C19 活性は、ドナーの CYP2C19 遺伝子型に影響されることが示唆された。

次いで、生体腎移植患者を対象とし、LSS によるタクロリムス (TAC) とミコフェノール酸 (MPA) の AUC 予測法につき検討した。生体腎移植患者 50 名の午前 9 時 ($n = 50$) および午後 9 時 ($n = 50$) 内服後の TAC および MPA の血中薬物濃度データを、学習モデルグループおよび検証モデルグループに分け、LSS の確立および予測精度の確認を試みた。AUC を目的変数とし、各採血ポイントにおける血中濃度を説明変数として多変量解析を行ったところ、最終的に 0, 2, 4 時間後のデータを用いることが最も適当であることが判明した。

さらに、白金誘導体抗癌剤であるネダプラチン (NDP) に関し、既に報告されている AUC 予測法の精度を評価するとともに、非小細胞肺癌患者における TDM への適用を試みた。非小細胞肺癌患者 19 名における低用量 (20 mg/m²) NDP 投与時の、 C_{4h} を用いる Bayesian 推定法による AUC 予測法の精度を検証したところ、本法による AUC 予測値と実測値との間には、良好な相関関係が認められた。

以上、今回、簡便かつ迅速に AUC を予測可能な LSS に検討を加え、本法が遺伝的要因を含む様々な因子の結果として現れる AUC の予測にきわめて有用であり、これを用いることにより、薬物動態解析のみならず、薬効評価も可能であることが示唆された。今後、本法が、適切な薬物療法を実現していくうえで、有用な手段として臨床現場で応用されるものと期待される。

審査結果の要旨

医薬品の薬効や副作用には個人差があるが、その主要因の一つとして薬物代謝酵素や薬物輸送タンパク質などの遺伝子変異が挙げられる。このうち、薬物代謝の主役であるチトクローム P450 (CYP) には多数の遺伝子多型が認められ、特にプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の主代謝経路に関与する CYP2C19 の遺伝子多型には、いくつかの一塩基変異多型が知られており、それに基づいて遺伝子型が homozygous extensive metabolizer, heterozygous extensive metabolizer および poor metabolizer に分類されている。CYP2C19 の遺伝子型診断は PPI の血中濃度予測に有用とされているものの、薬物の物理的・化学的性質の差異から、必ずしもそれらの生体内挙動は CYP2C19 のみに依存するわけではない。著者も論文で示しているが、加齢や併用薬物によって PPI の血中濃度は影響され、その予測には薬物代謝酵素の遺伝子多型解析のみでは十分ではないことは明らかである。したがって、様々な薬物相互作用等の影響を反映した薬物動態-薬力学 (PK-PD) 解析情報がきわめて重要であり、特に PK の指標として薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) が不可欠となるものの、臨床現場では多点の血中濃度を測定することは現実的に不可能に近い。

本研究において、著者は、薬物療法の適正化を目的とし、簡便かつ迅速に AUC を予測可能なリミテッドサンプリングストラテジー (LSS) につき検討するとともに、その有用性を検証した。LSS は AUC を目的変数とし、血中薬物濃度を説明変数として多変量解析を行い、得られた最適採血時間における血中濃度を用いて、重回帰式から AUC を予測する治療薬物モニタリング法である。まず、健康人におけるオメプラゾール、ランソプラゾールあるいはラベプラゾール投与後の血中薬物濃度データをもとに LSS による AUC 予測法について検討した。しかしながら、いずれの薬物も投与後 6 時間のデータを必要とすることが判明した。そこで、さらに迅速で簡便な AUC 予測を行うことを目的とし、ランソプラゾールの各エナンチオマーの血中濃度を基にした LSS を試みたところ、投与後 3 時間のデータで AUC の予測が可能であることを明らかにした。

以上、著者は簡便かつ迅速に AUC 予測可能な LSS に検討を加え、本法が PPI のような遺伝子多型以外の要因が血中薬物濃度に大きく影響する薬物の AUC 予測において、きわめて有用であることを明らかにした。本法を用いることにより、薬物動態解析のみならず、薬効評価も可能であることが示唆され、今後医療現場において適切な薬物療法を実現していくうえで、本法の応用が十分に期待できる。

よって、本論文は博士 (医療薬学) の学位論文として合格と認める。